UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935 — N° 92

LES TRAITEMENTS des Paralysies Diphtériques et la METHODE PHYLACTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1934

PAR

Roger-Louis BERTRAND

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Toulon (Var), le 23 Octobre 1909

Examinateurs de la Thèse :

MM. CRUCHET, professeur ..... *Président.*

AUBERTIN, professeur ..... *Juges*

DAMADE, agrégé ..... *Juges*

De GRAILLY, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE BRUSAU FRÈRES

143, Rue d'Arès

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935 — N° 92

LES TRAITEMENTS des Paralysies Diphtériques et la METHODE PHYLACTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1934

PAR

Roger-Louis BERTRAND

Elève du Service de Santé de la Marine

Né à Toulon (Var), le 23 Octobre 1909

Examinateurs de la Thèse :

MM. CRUCHET, professeur ..... *Président.*
AUBERTIN, professeur ....
DAMADE, agrégé ..... *Juges*
De GRAILLY, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE BRUSAU FRÈRES

143, Rue d'Arès

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen..... M. MAURIAC.
Assesseur..... M. GUYOT.
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS,

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH

RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, SELLIER, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM
Clinique médicale	MAURIAC.
	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	BÉGOUIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CARLES.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique....	SABBAZES.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène.....	LEURET.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale..	RÉCHOU
Chimie	CHEVALE.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.
Pharmacie	DUPOUY
Zoologie et parasitologie.	MANDOUL
Médecine expérimentale..	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique médicale des maladies des enfants.....	CRUCHET
Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY
Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	PETGES.
Clin. des mal. des voies urinaires..	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales....	ABADIE
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie ..	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX
Clinique dentaire.....	CAVALIE.

LACOSTE (Histologie), PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales)

PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUBECQ.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie.....	FABRE.
Médecine générale.....	DAMADE
	PIECHAUD
	DELMAS-MARSALET.
	DE GRAILLY
	FONTAN

	MM
Chirurgie générale.....	CHARRIER.
	LOUBAT.
Obstétrique	RIVIERE.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
Physique médicale.....	WANGERMEZ
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie...	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Physiologie.....	FABRE.
Médecine opératoire	PAPIN.
Accouchements	PÉRY.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)

	MM.
Puériculture	FAUGÈRE
Pharmacie chimique	VITTE.
Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes . MM. N...

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE. — A MON PERE.

Faible témoignage de ma très grande affection.

A TOUS LES MIENS. — A MES AMIS.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE ANNEXE DE TOULON
ET DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Médecin en Chef BRUN,

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine..
et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique,
Croix de Guerre.

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN,

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX.

Externat :

Docteur Charbonnel ..... Janvier-Juillet 1931.
Docteur Philip ..... Juillet-Décembre 1931.
Professeur Sabrazès ..... Janvier-Juillet 1932.
Professeur Cruchet ..... Juillet-Décembre 1932.
Professeur Petges ..... Janvier-Juillet 1933.
Docteur Lacouture ..... Juillet-Décembre 1933.
Professeur Carles ..... Janvier-Juillet 1934.
Professeur Guyot .....
Professeur Papin ..... } Juillet-Décembre 1934.

A Monsieur le Professeur E. AUBERTIN,

Professeur de médecine expérimentale
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordaeux,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction Publique.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET,

Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

Il fut pour nous un maître bienveillant lors de notre stage à l'Hôpital des Enfants; il nous laissa ensuite toute latitude pour poursuivre nos recherches dans ses laboratoires... et toujours nous avons trouvé auprès de lui : aides, conseils et encouragements.

Nous le remercions aujourd'hui de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre thèse; qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Durant notre séjour dans le Service de M. le Professeur Cruchet nous avons eu l'occasion d'étudier de près les différentes manifestations de la diphtérie et nous avons été particulièrement frappé par la fréquence des paralysies.

Plusieurs cas de ces manifestations à issue fatale nous révélèrent que dans bien des cas, le sérum antitoxique ne pouvait arriver à vaincre la toxine alors retranchée et fixée dans les tissus nerveux.

Devant l'insuccès toujours redoutable du procédé classique, une méthode, basée sur l'action favorable de l'anesthésie chloroformique, nous sembla devoir retenir notre attention.

Cette médication avait d'ailleurs déjà ses propagandistes dans une autre toxi-infection : le tétanos ; et c'est à M. le Professeur Cruchet que revient le mérite d'avoir pensé que l'action favorable de l'anesthésie chloroformique dans le traitement de maladies neurotropes était un phénomène de phylaxie, selon le mot de Billard.

Lorsque M. le Professeur Cruchet voulut bien nous donner ce sujet de thèse, c'est plein d'ardeur et brûlant d'espoir que nous avons commencé nos recherches de laboratoire.

Mais c'est sur une route bien difficultueuse que l'expérimentation nous entraîna; nous pouvons l'avouer sans honte, nous avons trébuché dès les premiers pas.

Peu à peu nous avons pu cependant, parvenir à mettre au point une méthode de recherche qui nous a semblée satisfaisante et nous livrons aujourd'hui nos modestes résultats.

Les difficultés auxquelles nous nous sommes heurtées nous ont fait entrevoir tout le labeur qu'exige la mise au point d'une seule expérience, toute la ténacité dont il est nécessaire de faire preuve pour la mener à bien; et l'homme de laboratoire ne s'étonnera pas qu'il reste si peu de tout cela lorsque l'on a passé chaque conclusion au crible de la critique.

C'est sous l'inspiration de M. le Professeur Cruchet et dans ses laboratoires que nous avons poursuivi ces expériences; mais, pour mener à bien notre modeste ouvrage, il nous fallut recourir à M. le Professeur Aubertin, qui fut, pour nous, un guide précieux; grâce à sa bienveillante attention nous pûmes nous procurer la toxine diphtérique nécessaire à ces recherches ; nous tenons à le remercier ici de l'accueil qu'il nous réserva toujours dans ses laboratoires et dans son Serviee à l'Institut Pasteur.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

> Ce n'est pas l'amour des vieux livres qui nous fait soulever leur poussière, mais nous y cherchons l'anneau à quoi joindre la chaîne des tentatives présentes.
>
> P. Mauriac.

La connaissance des paralysies diphtériques ne remonte pas à des temps bien lointains.

Les premières observations se trouvent dans Ghisi (1747), Chomel (1748), Marteau de Grandvilliers (1767), S. Bard (1771), Bretonneau (1828), sans que toutefois, l'étiologie des paralysies soit nettement définie. Mais ce n'est guère qu'avec les travaux de Bretonneau (1855), de Lassègue et de Trousseau, que s'établit de façon indiscutable le rapport de la paralysie pharyngo-laryngée avec l'angine diphtérique.

C'est à Trousseau que revient le mérite d'avoir, dans ses cliniques, brossé magistralement le tableau de ces paralysies. A son tour, Mingault, dans sa thèse, en 1854, en donne une excellente description clinique.

Bientôt, les anatomo-pathologistes et les neurologistes s'attaquent à l'étude des lésions du système nerveux. Mais,

malgré les consciencieuses recherches histologiques de Charcot et Vulpian (1862), de Déjerine, de Gombault, de Pitres et Vaillard, la pathogénie des paralysies diphtériques restait obscure. A la théorie primitive de polynévrite, succéda la conception de cellulo-névrite et de poliomyélite antérieure.

En 1888, Roux et Yersin, par leurs mémorables expériences, reproduisent la paralysie en injectant dans le pharynx, la trachée ou les veines du lapin, la toxine qu'ils venaient de découvrir.

Ces expériences, contrôlées de tous côtés, mettent en évidence le rôle indéniable de la toxine. En possession de cette donnée capitale, les expérimentateurs portent leurs recherches sur la nature de l'agent nocif, sur ses diverses localisations et sur la voie suivie pour atteindre le système nerveux. C'est ainsi que M. Rist a pensé que les paralysies tardives étaient dues à l'action d'une endotoxine lentement diffusée, distincte de la toxine soluble de Roux et Yersin.

Babonneix, après Luissada, Mya, Pacchioni, met en évidence l'importance des troncs nerveux, comme voie de cheminement de la toxine. Ces notions, d'ailleurs, voyaient leur confirmation dans le rapport entre les localisations des paralysies et le siège des bacilles.

Mentionnons que pour Walshe, les paralysies diphtériques humaines relèveraient d'une double pathogénie : les paralysies locales du début dépenderaient de l'action de la toxine sur les noyaux centraux, après emprunt de la voie nerveuse dont le siège de la toxi-infection est tributaire; par ailleurs, dans les paralysies généralisées, plus éloignées, il faudrait voir l'intoxication générale par voie sanguine.

Guillain, de Laroche et Grigaut montrent par leurs recherches biologiques que l'on doit remplacer la notion de lésion anatomo-pathologique par celle de l'action physico-chimique de la toxine. Chez l'animal atteint de paralysie diphtérique, ils mettent en évidence la toxicité des noyaux bulbaires cor-

respondant aux nerfs atteints. Ils précisent le mécanisme de la fixation du poison sur les centres nerveux.

D'autre part, MM. Pierre Marie, René Mathieu montrent que les paralysies généralisées présentent les caractères cliniques des myélopathies, frappant, avant tout, le système des fléchisseurs.

De pair avec les études cliniques, les travaux anatomo-pathologiques, les recherches physiologiques ; les tentatives thérapeutiques étaient faites.

La sérothérapie fut mise en œuvre dès le début par l'Ecole Bordelaise à la suite des travaux de Ferré et de son élève Mongour, qui, par leurs recherches expérimentales et cliniques, mirent en évidence le rôle prophylactique et curatif du sérum dans les paralysies diphtériques.

Notre maître, M. Cruchet; MM. Comby et Barbier, à Paris, ont préconisé à leur tour cette thérapeutique actuellement classique.

MM. Jules Renault et P. P. Lévy viennent d'expérimenter, avec succès, semble-t-il, une méthode de traitement par les mélanges toxine-antitoxine hyperneutralisés.

A la suite des travaux de Billard, voici des tentatives thérapeutiques basées sur la phylaxie; dernière en date, cette méthode n'a pas encore reçu une véritable consécration clinique.

CHAPITRE III

SEROTHERAPIE DANS LES PARALYSIES DIPHTERIQUES

Avant d'étudier les différentes méthodes mises en œuvre pour traiter les paralysies diphtériques et d'essayer de juger de leur efficacité respective, il faut se pénétrer de la difficulté qu'il y a à apprécier la valeur d'un traitement.

Les formes très graves sont capables de déterminer rapidement la mort soit par phénomènes bulbaires, soit par broncho-pneumonie de déglutition. Les formes intermédiaires ont une durée qui varie de quelques semaines à 6 ou 8 mois et guérissent d'ordinaire sans laisser de traces. Au début de la paralysie, aucun signe ne permet de dire à laquelle des formes on aura affaire; par conséquent, on n'a pas de critérium pour affirmer que tel ou tel traitement a été véritablement efficace et que tel ou tel autre aurait échoué.

***

Il était logique d'employer le sérum antitoxique pour combattre les paralysies diphtériques, étant donné les brillants

résultats remportés par celui-ci dans le traitement de la diphtérie.

En 1888, Schmidt-Rimpler guérit trois cas de paralysie de l'accommodation avec le sérum antitoxique de Behring.

Le traitement sérique des paralysies a été, dès le début, préconisé par l'Ecole Bordelaise.

Ferré, dès 1897, étudie la diphtérie chez les poules; il constate qu'il peut y avoir transmission de l'affection à l'homme; réussit à reproduire expérimentalement les paralysies diphtériques chez l'oiseau et voit dès cette époque, les bons effets du sérum, sur l'angine et sur la paralysie (1) (2).

Pour Ferré et Ballan, ce sérum antitoxique a une action manifeste contre les paralysies survenues pendant ou après le cours de cette infection, et les accidents sont d'autant moins graves que l'on intervient plus rapidement.

On peut lire sous la signature de Ferré, dans un article du *Journal de Médecine de Bordeaux*, de 1898 (3) : « Le 12 mai 1898, j'injecte entre les deux scapulum à deux poulets de un kilo environ, 2 cc. de toxine aviaire. Le 14 mai, les deux volailles commencent à présenter des accidents paralytiques et elles meurent le 17 mai.

« Le 19 mai 1898, j'injecte à deux poulets, qui serviront de témoins, 4 cc. de la même toxine, c'est-à-dire le double de la dose mortelle. En même temps, j'injecte à deux autres volailles et à chacun d'elles, un mélange fait in vitro de 4 cc. de sérum antidiphtérique et de 4 cc. de toxine aviaire. Les deux poulets témoins sont morts le 21 mai. Les deux poulets qui ont reçu le mélange d'antitoxine humaine et de toxine aviaire sont très bien portant. »

---

(1) Ferré. Diphtérie humaine et aviaire. *Archives Cliniques de Bordeaux*, 1897.

(1) Ferré. Diphtérie humaine et aviaire. *Journal Médical de Bordeaux*, 1898, pages 401, 409, 433.

(2) Ferré. *Association Française pour l'avancement des sciences*, 1899, page 635.

(3) Ferré. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1898, page 409.

Cet auteur constate des faits semblables en injectant le sérum 15 heures avant la toxine.

Grâce aux travaux de Ferré et de ceux qu'il poursuivit avec la collaboration de son élève Mongour, la sérothérapie commence alors à être utilisée dans le traitement des paralysies diphtériques.

En 1900, Babonneix étudiant les paralysies diphtériques expérimentales, montre que suivant les doses de toxine employées, en pouvait obtenir toute la gamme des paralysies observées en clinique.

Il obtient des intoxications suraigües sans paralysie — des paralysies ascendantes aigües du type Landry, dans ce cas l'évolution est la suivante : après une période d'incubation de 2 à 9 jours, on assiste à l'apparition de troubles moteurs au niveau du train postérieur, puis les pattes antérieures sont prises et très vite apparaissent des troubles circulatoires et respiratoires (troubles bulbaires). Le plus souvent, le chien meurt par arrêt du cœur, quelques jours après le début de la paralysie.

Mais la caractéristique des paralysies humaines est de débuter au niveau du foyer de la toxi-infection avec possibilité d'extension par la suite.

Babonneix réussit à obtenir les paralysies localisées frappant exclusivement la région inoculée, en l'occurence, la cuisse chez un lapin. En dosant convenablement les doses de toxine injectée, il obtient des paralysies primitivement localisées au point d'injection et se généralisant par la suite avec une évoluton durant parfois un mois.

Ces expériences montrent que les animaux de laboratoire : lapins, cobayes, chiens, réagissent d'une façon assez semblable à celle des humains; que les deux facteurs : dose de toxine et voie d'introduction, convenablement associés, permettent d'obtenir les différents tableaux pathologiques observés en clinique.

De plus, par les injections de toxine dans le trajet du nerf

sciatique, il met en relief l'importance de la voie nerveuse pour le cheminement de la toxine.

En 1932, MM. R. Debré, G. Ramon et P. Uhry étudient à nouveau ces complications de la diphtérie. Après avoir obtenu toutes les formes de paralysie chez le cobaye, ils recherchent la valeur de la sérothérapie dans ces manifestations, puis mettent en relief l'importance du temps écoulé entre l'inoculation et la mise en œuvre de la sérothérapie (notion si incertaine en clinique humaine) et en dernier lieu s'attachent à démontrer l'importance des facteurs: dose de sérum et répétition des injections.

Voici leurs conclusions :

Si nous résumons nos résultats, nous constatons que :

Tous les cobayes témoins ont présenté des paralysies, les uns sont morts de paralysie généralisée, les autres n'ont eu qu'une paralysie localisée et ont guéri. Aucun des cobayes vaccinés antérieurement, par l'anatoxine, aucun des cobayes chez qui l'injection de sérum a précédé ou accompagné l'injection de toxine, n'a présenté de paralysies.

Entre la première et la dixième heure, le traitement préserve les animaux de toute paralysie, sauf quelques rares cobayes qui n'ont reçu qu'une unité antitoxique, alors que dix unités suffisent à préserver les autres.

A partir de la dixième heure, la sérothérapie, quelque importante ou répétée qu'elle soit, n'empêche pas l'apparition ultérieure de la paralysie chez un certain nombre d'animaux. Treize heures après, 25 % ont des paralysies, vingt-trois heures après le pourcentage monte à 83 % pour atteindre 100 % à la trente-sixième heure.

Fait à noter, d'ailleurs aisé à prévoir, ce sont les cobayes qui ont reçu les plus petites doses d'antitoxine qui sont frappés les premiers. Il n'y a aucun lien entre la gravité des paralysies et la dose de sérum injecté, ce qui importe c'est la précocité de la therapeutique; passée la dixième heure des quantités énormes d'antitoxine, répétées plusieurs jours de suite (800 U.A.) ou injectées en une seule fois (1000 U.A.) n'empêchent en rien la paralysie d'apparaître, de rester localisée ou de pro-

gresser. L'action préventive du sérum est donc nettement établie, mais elle est limitée dans le temps.

Quant à l'action curative du sérum sur la paralysie constituée, elle ne nous paraît nullement démontrée, en pleine paralysie localisée ou en voie de diffusion on injecte à des cobayes 1000 U.A.; on répète même sur certains cette injection massive les jours suivants; l'évolution demeure en tous points comparable à celle des animaux témoins n'ayant pas reçu de sérum, les uns meurent de paralysie généralisée, les autres guérissent. La proportion est la même chez les sujets traités et chez les autres.

⁂

La clinique a-t-elle marché sur les traces de l'expérimentation ?

Elle ne s'y est pas asservi, mais elle paraît s'en être largement inspiré.

Certains cliniciens considèrent au début le sérum comme étant dénué d'efficacité vis-à-vis des paralysies.

Sevestre et Martin soutiennent cette idée dans le traité des Maladies de l'Enfance en 1904; cependant, à défaut d'un rôle curatif, ces auteurs pensent que le sérum a une action préventive, s'il est injecté à temps, assez longtemps, et à dose suffisante.

MM. Rist et Dopter affirment, de leur côté, l'inefficacité de la méthode vis-à-vis des paralysies constituées. Voici d'ailleurs comment ils expliquent cet échec :

« Le sérum de Roux est obtenu à partir de la toxine soluble. » Or, pour ces auteurs, les paralysies diphtériques reconnaîtraient pour agent causal l'endotoxine diphtérique; l'impuissance du sérum serait donc logique et s'expliquerait par son absence d'action contre cette endotoxine. Ils préconisent donc un sérum antimicrobien en injection et en pastille (1).

---

(1) Dopter. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 31 mars 1905.

Mais cette thérapeutique n'a donné aucun résultat probant.

En 1922, M. Chauffard pense que la seule indication à réinjecter du sérum, est la persistance de bacilles dans la gorge.

De nos jours encore, certains cliniciens n'ont qu'une confiance minime dans le pouvoir curatif du sérum, d'ailleurs le pronostic variable, si difficile à établir nettement d'une paralysie diphtérique, explique aisément les opinions contradictoires.

Parmi les premiers propagandistes de la méthode sérique, l'École Bordelaise est dignement représentée. Après des travaux expérimentaux de Ferré, ce sont ceux de Mongour, qui pouvait écrire dès 1900 :

« 1° La sérothérapie antidiphtérique est incapable de provoquer les accidents paralytiques.

« 2° Elle constitue le vrai traitement des accidents.

« 3° Chez les malades, qui ont présenté une diphtérie locale, grave, chez ceux qui ont été injectés tardivement, il faut pratiquer la sérothérapie même après la disparition des fausses membranes, aussi longtemps que le non relèvement de l'état général indique que l'organisme est en état de constante intoxication. »

Puis, ce furent à Bordeaux les travaux de Ginestous (1902), Sicard, Soulé.

A Paris, MM. Comby, Mery et Barbier défendent la méthode et, dès 1907, M. Comby, après avoir vanté la sérothérapie intensive et réitérée, écrit (1) :

« Sur 13 cas que j'ai traité directement ou indirectement, j'ai compté 13 guérisons; parmi ces 13 malades, 7 avaient été traités par le sérum au moment de l'angine et 6 n'avaient pas été soumis à la sérothérapie. »

Cependant, dans les cas où le malade a déjà reçu un traitement sérique bien conduit, c'est-à-dire répondant aux trois points capitaux : vite, fort, longtemps, il ne semble pas, en

(1) Comby. *Bulletin et Mémoire de la Société des Hôpitaux de Paris*, 17 mai 1907, page 497.

principe, nécessaire de refaire du sérum, d'autant plus que souvent la réaction de Schick, alors pratiquée se révèle négative. Mais la toxine est fixée sur les centres nerveux et le sérum ne peut que difficilement l'en chasser.

Aussi, les partisans de la sérothérapie pensent qu'il faut injecter une excès d'antitoxine pour dissocier le complexe : système nerveux + toxine.

D'ailleurs, M. Laroche a montré in vitro que, en présence d'un excès de sérum, la toxine fuit la substance nerveuse pour former le complexe neutralisé : toxine + antitoxine.

C'est le cas de rappeler la notion de « masse sérique » introduite par M. Abt (1) :

« On peut supposer que la toxine contracte avec les tissus une liaison qui est réversible. En présence d'une masse suffisante d'antitoxine, il se ferait entre les cellules et l'antitoxine un partage. »

Cette réversibilité non prouvée expérimentalement pour la toxine diphtérique, l'a été pour la toxine tétanique.

On pouvait lire sous la signature de M. Comby, dans un article paru en 1923 (2) :

« Les paralysies survenant 15 jours, trois semaines ou un mois après la guérison apparente du rhino-pharynx, de la gorge ou du larynx, ont été considérées, par beaucoup d'auteurs, comme un reliquat d'infection diphtérique inattaquable à la sérothérapie et se jouant de tous les efforts. Mais l'expérience clinique a prononcé, et l'on peut dire à l'heure actuelle que toutes les paralysies diphtériques, précoces ou tardives, localisées ou généralisées, relèvent de la sérothérapie. Cette sérothérapie est applicable à tous les âges et dans tous les cas, que les malades aient été ou n'aient pas été préalablement traités par le sérum antidiphtérique. Grâce à

(1) Art. Valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique. *Bulletin-Mémoire de l'Institut Pasteur*, 30 avril-15 mai 1922.

(2) Comby. Paralysies diphtériques, leur traitement. *Presse Médicale*, supplément 1923, page 951.

la sérothérapie intensive et réitérée, on arrive à sauver la plupart des malades. »

La thèse de M. Bagot vient confirmer ces données.

Connaissant les idées qui président au traitement des paralysies diphtériques, nous devons considérer maintenant les modalités d'application de celui-ci.

Nous envisagerons successivement : le sérum, les voies d'introduction, les doses à injecter.

Sérum

Nous avons à notre disposition le sérum de Roux et le sérum désalbuminé suivant la méthode de Ramon. Ce dernier sérum, par suite de la suppression des deux tiers des albumines, ne donne que de faibles réactions sériques. Il sera employé de préférence dans le traitement des paralysies, lorsque le malade a reçu préalablement du sérum, et chez les malades asthmatiques, spasmophiles, hypothyroïdiens, c'est-à-dire chez tous ceux qui sont susceptibles de réagir violemment au sérum.

Voies d'introduction

Diverses voies d'introduction ont été préconisées. La voie intra-veineuse est exceptionnelle, car elle peut être génératrice d'accidents. La voie intra-rachidienne est logique dans les cas de paralysie, on amène en effet, le sérum directement au voisinage des centres nerveux. En réalité, malgré des résultats intéressant qu'elle a donnés à certains auteurs (F. Ramond, Benhamou), cette voie n'est employée qu'exceptionnellement. La voie intra-musculaire permet une action rapide du sérum, aussi pourra-t-on l'employer comme traitement de début des paralysies n'ayant pas encore été combattues par le sérum. La voie sous-cutanée devra être employée en même temps; en effet, elle seule permet une action persistante

et soutenue du sérum. D'ailleurs, la voie sous-cutanée doit toujours être employée lors de la première injection pour tâter la susceptibilité du malade.

Doses à injecter

a) Dans quelle mesure le sérum antidiphtérique injecté au moment de l'angine peut-il prévenir l'apparition ultérieure des paralysies ?

M. Lereboullet (1) avait pensé que la sérothérapie intensive, massive, était justifiée même dans les formes communes de la diphtérie; il espérait de cette façon prévenir l'apparition ultérieure des paralysies.

Actuellement, les doses massives de sérum ne sont plus préconisées ainsi qu'il est ressorti des « Assises de la Médecine Générale Française contre la Diphtérie » de 1934. Il est un fait sur lequel on doit insister : la précocité du traitement; cette donnée est d'ailleurs en complet accord avec les résultats de l'expérimentation.

b) Traitement par le sérum des paralysies constituées.

Devant une paralysie constituée, la sérothérapie sera immédiatement mise en œuvre même si le malade a été traité par le sérum durant l'angine.

Le sérum désalbuminé paraît préférable dans la majorité des cas; cependant même avec ce sérum on pratiquera la méthode des injections fractionnées réglée par Besredka.

Les doses à injecter varieront suivant la gravité du cas clinique, et le fait qu'il a été injecté ou non du sérum durant la période angineuse. Pour fixer les idées, disons qu'il sera fait comme début de traitement de la période paralytique, de 20 à 40.000 unités antitoxiques.

Les injections par voie sous-cutanée seront faites les jours suivants, la durée du traitement dépendant essentiellement de l'évolution de la maladie.

(1) Lereboullet, Gournay, Pierrot. La conduite actuelle du traitement des angines et des paralysies diphtériques. *Journal Médical Français*, 1926, p. 397.

CHAPITRE IV

RECENTES RECHERCHES ET TRAITEMENTS NOUVEAUX MEDICATIONS ADJUVANTES

Quels que soient les succès enregistrés par la sérothérapie, on doit reconnaître que dans des cas, malheureusement trop nombreux, cette méthode s'est montrée impuissante à juguler certaines paralysies diphtériques évolutives.

Cette absence de concordance dans les résultats a incité les chercheurs à poursuivre leurs travaux dans les voies les plus diverses.

Certains s'attaquent plus spécialement à la toxine diphtérique et, faisant appel à la physico-chimie, essayent de déterminer quels corps, in vitro sont capables de neutraliser cette toxine. C'est là un premier stade de recherches, devant permettre de déterminer la nature de la toxine diphtérique.

D'Autres étudient en particulier les manifestations pathologiques déterminées par la toxine; ils expérimentent soit de nouveaux sérums, soit l'anatoxine de Ramon, soit encore des mélanges de toxine-antitoxine hypermentralisés pour provoquer des réactions de foyer.

Les médications adjuvantes sont préconisées : telles qu'adrénaline, strychnine, abcès de fixation.

***

En ce qui concerne la nature de la toxine diphtérique, des recherches ont été effectuées par S. Schmidt, en particulier.

Cet auteur s'efforce de déterminer la composition, la structure de cette toxine en essayant d'isoler le principe actif de la toxine brute, et en laissant agir diverses substances soit sur la toxine brute, soit sur la toxine purifiée. Il étudie en particulier l'action des alcools, éthers, éthers-sels, aldéhydes, acides organiques aliphatique, des amines, etc.

De son côté, A. Hansen poursuit ses investigations sur l'adsorption de l'antitoxine diphtérique sur l'hydrate d'aluminium.

Ce ne sont pas là des recherches paraissant devoir déterminer des applications thérapeutiques immédiates, mais leur intérêt théorique pour le moins est considérable, la nature des toxines étant jusqu'à ce jour demeurée impénétrable.

***

L'anatoxine de Ramon a suscité des espoirs. En 1924, Zœller étudie l'action curative locale de l'anatoxine sur les lésions diphtériques expérimentales. En injection sous-cutanée, l'anatoxine ne modifie en rien l'évolution des lésions constituées.

MM. Lereboullet, Boulanger, Pilet et Lelong déclarent dans la « Presse Médicale » que les essais qu'ils ont faits dans les angines graves et les paralysies ne sont pas suffisants pour établir l'action thérapeutique de l'anatoxine.

Cependant, en 1928, cette même anatoxine est préconisée dans le traitement des paralysies par Marino et Maccio. Voici le résumé de l'observation fournie par ces auteurs :

Le 16 mars le malade, âgé de 22 ans, est hospitalisé pour dysphagie et dysphonie. Le 18, il est opéré d'un phlegmon amygdalien ; l'exsudat pharyngé alors examiné montre la présence de bacilles de Klebs-Lœffler.

Les 18, 19, 20 mars, le malade reçoit 50 cc. de sérum antidiphtérique (30 par la voie intra?musculaire et 20 sous-cutané). Le 24 mars, nouvelle injection de 100 cc. de sérum.

Le 29 mars ,paralysie du voile et démarche incertaine. Le 20 avril, on note une paralysie oculaire. Le 25, paralysie des membres inférieurs.

Transéaté dans un autre service le malade reçoit alors 700 cc. de sérum en une semaine, ainsi que de la strychnine et de l'adrénaline. Cependant, le 10 mai, on constate l'apparition d'une paralysie des membres supérieurs.

Le malade est transéaté dans le service de Marino et Maccio, où il reçoit : le 14 juin, 1/2 cc. d'anatoxine ; le 15, 1 cc. d'anatoxine et 2 mmgr. de strychnine ; le 16, 1 cc. d'anatoxine et 3 mmgr. de strychnine ; le 17, 1 cc. d'anatoxine et 4 mmgr. de strychnine, et le traitement est alors continué tel durant 25 jours. A partir de la première injection le malade se sent mieux ; à la fin de la première semaine de traitement, il commence à récupérer l'action des muscles atteints. Le quinzième jour, amélioration très notable ; la tolérance à l'anatoxine est complète, aussi continue-t-on l'anatoxine avec quelques intervalles de repos.

Le 28 août : malade guéri, ayant récupéré tous ses mouvements, quelques groupes musculaires encore hypotoniques.

Plus récemment Cusatelli (1) apporte un cas de guérison :

Une enfant de 15 ans présente le 20 octobre une angine diphtérique qui est méconnue ; au début de novembre, commencement de paralysie du voile qui existe très nette le 26 novembre quand ce médecin est appelé. « Je pratique tout d'abord une anatoxi-réaction dans le but de me renseigner sur la sensibilité de la malade vis-à-vis de l'anatoxine. La réaction est nettement positive. J'injecte alors une première dose d'anatoxine de 0,25 cc. qui n'entraîne pas de réaction. Je continue le traitement par trois autres injections de 0,50, 1, 1,5 cc. tous les deux jours. Les injections sont parfaitement tolérées. Dès la deuxième injection, une amélioration nette se produit. La troisième injection amène la guérison définitive. »

(1) *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris*, 1932, p. 128.

L'auteur poursuit :

« Tout en ne pouvant pas formuler de conclusions particulières à la suite d'un seul cas traité, j'ajoute cependant que le Professeur Piazza Sormani a déjà traité par l'anatoxine plusieurs cas de paralysies diphtériques avec le même succès (1).

Debré. Ramon et Uhry essayant à leur tour de traiter des cobayes paralysés par des injections d'anatoxine, n'ont eu que des échecs.

***

Les premiers mélanges de toxine et d'antitoxine ont été réalisés en vue de la vaccination antidiphtérique, soit pour immuniser les chevaux fournisseurs de sérum (Babès 1895 — M. Park 1905), soit pour vacciner l'organisme humain.

Mais alors que ces mélanges contenaient un excès de toxine, M. Jules Renault et Paul Lévy, en 1919, employèrent des mélanges hyperneutralisés qui conservent un pouvoir immunisant sans entraîner de réactions locales et générales parfois alarmantes, comme il était advenu avec les premiers mélanges.

Si l'anatoxine de Ramon (1924) présente au point de vue vaccinal des avantages incontestables sur les mélanges toxo-antitoxiques hyperneutralisés, MM. Renault et Lévy ont pensé que ces mélanges avaient une indication nette : les paralysies diphtériques.

M. Corby, dans sa thèse, déclare (2) :

« MM. Renault et Lévy ont pensé que l'apport d'une nouvelle dose de toxine exogène, rendue inoffensive par le mélange à une dose hyperneutralisante d'antitoxine pouvait créer une réaction de foyer, et, à sa suite, une libération de toxine fixée à la substance nerveuse. La toxine ainsi mise en liberté ne serait plus inaccessible à l'antitoxine active existant le plus

(1) *Terapia* 1931, tome XXI, n° 150.

(2) Corby. Thèse de Paris 1926, page 36.

souvent dans l'organisme au stade de paralysie, et renforcée par l'antitoxine constitutive du mélange.

Par cette méthode, MM. Renault et Lévy ont soigné une vingtaine de cas de gravité différente.

Par la suite, ces auteurs ont remplacé, sans que les résultats en soient changés, la toxine par l'anatoxine de Ramon.

Quelles doses employent-ils ?

« Dans un groupe de faits, il s'agit de paralysies consécutives à des diphtéries méconnues, non traitées ou soumises à une sérothérapie insuffisante. Il y a lieu dans ce cas de remédier, si possible, au manque d'antitoxine dont souffre l'organisme du malade. Le mélange approprié à ces formes de paralysies contient à côté des 300 unités toxiques que représente 1 cc. de toxine, 5.000 unités antitoxiques, soit 20 cc. de sérum de Roux.

« S'adresse-t-on au contraire à une paralysie survenant dans la convalescence d'une diphtérie traitée par une dose suffisante de sérum, il ne paraît pas nécessaire d'ajouter à la toxine une quantité aussi grande d'antitoxine. MM. Renault et Lévy se sont contentés dans ces cas de leur mélange vaccinal habituel : 300 unités toxiques pour 100 unités antitoxiques. »

Les injections par voie sous-cutanée sont pratiquées, en principe, tous les deux jours jusqu'à concurrence de trois à cinq injections.

Quels résultats ont-ils obtenus ?

Dans les dix cas traités de paralysie du voile, ils constatèrent une amélioration des troubles fonctionnels (reflux des liquides par le nez) considérable en 4 à 8 jours, aussi bien dans les formes récentes que dans les formes anciennes. La disparition du nasonnement demandait encore environ une semaine.

L'évolution des quatre cas de paralysie accommodative a été de 30 jours, 14 jours et deux fois 22 jours, alors que ces cas de paralysie durent habituellement un mois à six semaines.

Sur six paralysies généralisées, ces auteurs obtiennent quatre guérisons en 20, 14, 43 et 65 jours, alors que la durée habituellement admise est de 2, 3, 4 mois et même plus. Dans les deux cas à évolution mortelle, il s'agissait de formes précoces où l'intoxication avait atteint système nerveux, foie et reins.

L'efficacité de cette méthode est d'appréciation délicate à cause des caractères très variables des paralysies diphtériques et du nombre relativement restreint d'observations cliniques; cependant à s'en rapporter aux résultats obtenus, elle semble mériter d'être expérimentée sur une plus grande échelle.

⁂

De nombreuses substances chimiques ont été employées dans le traitement des paralysies diphtériques expérimentales, et parfois en clinique; nous nous bornerons à rappeler l'opinion, basée sur l'expérimentation de MM. Debré, Ramon et Uhry :

« Les injections d'urotropine ou de salicylate de soude, les injections de thyroxine préconisées par U. Friedmann (Berlin), de Dmelcos, de tétrophan dérivé de l'acide naphtacridine carbonique, dont Stark, puis U. Friedmann ont rapporté quelques heureux effets, isolées ou associées à l'injection sérique, sont demeurées impuissantes à modifier l'évolution des paralysies.

« Cherchant à donner à l'antitoxine un « véhicule » dont la substance nerveuse serait avide, nous nous sommes servis de colorants, notamment du bleu de méthylène, des mélanges toxine-antitoxine hyperneutralisés (J. Renault et P. P. Lévy), des anesthésiques locaux, tels que la stovaïne. Là encore ce fut un échec complet.

⁂

En dehors du traitement spécifique par les sérums, de nom-

breuses médications symptomatiques ont été mises au point et leur rôle semble loin d'être négligeable.

La toxine diphtérique touche tous les viscères : le foie, les reins, le cœur sont en dehors du système nerveux, ses cibles de prédilection.

On connaît de longue date la réalité de l'insuffisance surrénale au cours de certaines diphtéries. Rolleston, en Angleterre; Netter, en France (1), ont mis en lumière l'influence favorable de l'adrénaline. Nombreux sont les symptômes qui reconnaissent cette étiologie : asthénie, pâleur, hypotension, douleurs abdominales avec barre épigastrique, vomissements, pigmentation du type addissonien, hypoglycémie parfois (2).

L'adrénaline administrée par voie buccale a donné de bons résultats. Dans le service de la diphtérie de l'Hôpital des Enfants, il est donné fréquemment de X à XXX gouttes par jour de la solution à 1/1000e. Certains auteurs emploient dans les cas graves la poudre surrénale à la dose de 0,20 à 0,30 centigr. par jour, ou encore l'injection sous-cutanée d'extrait surrénal injectable. M. Lereboullet se sert de l'extrait persurrénal réalisé par M. Halloin (3). Cet extrait, dont il est injecté 1/2 à 1 cc. par jour, est titré de façon que 2 cc. représentent 1 gramme d'organe frais. Le pouvoir antitoxine de la surrénale a été rattaché à l'action de la corticale, aussi serait-il souhaitable que l'on puisse employer, dans ces cas d'intoxication profonde, la cortine, mais cette hormone est encore d'une extraction trop difficile pour être utilisée en clinique.

La strychnine paraît tout spécialement indiquée dès que l'on aperçoit une menace de paralysie diphtérique ou que cet accident est déjà constitué.

On fait des injections par voie sous-cutanée à la dose de un à trois milligrammes par jour.

---

(1) Netter. Société médicale des Hôpitaux, 30 avril 1909.

(2) Lereboullet, P.-L. Marie, Leprat. La glycémie dans la diphtérie. *Paris Médical*, 4 novembre 1922.

(3) Méeus. Thèse de Paris, 1926.

Bien souvent on pourra substituer à la strychnine la teinture de noix vomique administrée par voie buccale à la dose de XX à L gouttes de la teinture au 1/10e.

M. Netter propose l'emploi, dans les cas de diphtéries malignes, d'essence de térébenthine destinée à provoquer un abcès de fixation. Il cite à l'appui une observaton personnelle de paralysie diphtérique grave dont la symptômatologie paraissait comporter un pronostic fatal à très bref délai (1).

L'enfant, âgé de 11 ans, avait été traité pour une diphtérie grave compliquée de paralysie diphtérique précoce, en dépit d'injections de doses importantes de sérum. Il était sorti de l'hôpital conservant encore de la paralysie du voile du palais et de l'accommodation, mais paraissait complètement remis lorsque soixante jours après le début, survinrent des accidents cardiaques extrêmement graves (dilatation, tachycardie, faiblesse extrême du pouls), en même temps que des troubles respiratoires et des vomissements de mauvais augure. Je conseillai, 24 heures après le début, de pratiquer une injection d'essence de térébenthine qui fut suivie de la production d'un bel abcès. On constata très rapidement une amélioration notable. Cet enfant guérit.

Cet auteur avait déjà montré, pour le pneumocoque (2), puis pour le méningocoque et le gonocoque, que le pus d'abcès de fixation contient l'antigène de l'agent microbien qui a provoqué la maladie.

M. Belin de son côté, dans une communication à l'Académie de Médecine, a établi la présence de l'antitoxine tétanique dans le pus des abcès de fixation provoqués chez les chevaux ayant reçu une injection de toxine tétanique.

Ces deux séries de faits joints aux expériences fondamentales de M. Jacques Carles établissant la présence d'arsenic, de mercure, de plomb, dans le pus des abcès provoqués chez les animaux intoxiqués avec ces poisons minéraux paraissent justifier cette méthode.

(1) Netter. Société de Pédiatrie de Paris. Séance du 21 janvier 1930.

(2) Netter. Société Médicale de Hôpitaux. Séance du 25 mai 1923.

CHAPITRE V

NOTIONS DE PHYLAXIE APPLIQUEES A L'INACTIVATION DE LA TOXINE DIPHTERIQUE

Le traitement des paralysies diphtériques par la méthode sérique ayant des insuccès notoires à son actif, il était naturel d'essayer de progresser dans des voies nouvelles.

Il s'agissait de neutraliser une toxine par d'autres méthodes que celle de l'immunité humorale.

Il existait des précédents :

En 1875, Oré réussit à extraire la toxine de champignons vénéneux (agaric-bulbeuux) à l'aide d'eau vinaigrée. La poudre de charbon s'empare de la toxine si on l'ajoute à la solution vinaigrée. Cette dernière injectée au chien, l'empoisonne. Donc, *in vitro* et *in vivo*; le poison peut être déplacé de ses combinaisons, sans pour cela, qu'il soit détruit. Oré poursuivit ses expériences sur la strychnine et le chloral.

En 1905, Morgenroth montre que le mélange neutre : venin + sérum antivénimeux, peut redonner la neurotoxine par addition d'une solution d'acide chlorhydrique.

De même, par adjonction d'alcool (Calmette et Massol, 1907), des alcalis (Scaffidi, 1914), des toxines sont ainsi récupérées.

Marie et Tiffenau, puis Le Clerc, en 1928, montrent que l'éther, le chloroforme et l'alcool sont régénérateurs de poison lorsqu'ils sont mis en présence de la combinaison atoxique : cerveau + toxine.

Le problème thérapeutique consistait à chasser la toxine des centres nerveux, mais cette foi *in vivo*.

Or, nous tombons ici dans le domaine de la phylaxie. En effet, qu'est-ce que la phylaxie ?

La phylaxie consiste en ce fait : « qu'un poison, virus, toxique, ou toxine, qui, dans certaines conditions déterminées, entraîne un trouble grave du fonctionnement de l'organisme, et même la mort, devient inoffensif dès que l'organisme reçoit une substance qui le protège, que cette substance — elle-même poison, virus, toxique ou toxine (mais de nature absolument différente de celle qu'elle rend inopérante) — soit introduite dans l'organisme préventivement, ou suffisamment à temps pour arrêter l'action nocive déjà commençante des poisons, virus, toxique ou toxine considérés. » (Noblia, Thèse de Bordeaux, 1932).

Un nom domine cette question de phylaxie, aussi feronsnous de fréquents emprunts aux travaux du regretté Professeur Billard (de Clermont-Ferrand) : ses recherches ont porté sur un grand nombre de produits. Il a en particulier recherché le pouvoir phylactique de la spartéïne, de certaines eaux minérales, *in vivo* et *in vitro*, du chloroforme, du gardénal, et enfin, de certaines neurotoxines contre d'autres neurotoxines.

Ses expériences eurent à l'origine, la connaissance du fait suivant rapporté par des bergers : les moutons repus de fleurs de genêts résistent admirablement aux piqûres de vipères.

En 1913, il s'efforce d'obtenir l'immunité à l'égard du virus de la rage à l'aide du suc d'autolyse du foie de porc. En 1926, il poursuit ses travaux sur l'inactivation des neurotoxines par la spartéïne, la scopolamine, et certaines eaux minérales.

De leur côté, César Phisalix et, plus tard, Marie Phisalix, montrent les relations existant entre des toxines d'origines diverses (venin de serpents, de batraciens) et étudient les immunités croisées.

En 1931, M. le Professeur Cruchet, dans une note à l'Académie de Médecine, développe l'idée de phylaxie et montre les résultats que l'on peut en espérer en clinique.

Quelles sont donc les expériences déjà tentées dans ce domaine concernant la toxine diphtérique:

Phylaxie par la spartéïne contre la toxine diphtérique.

Dujarric de La Rivière (R.), Tissier (M.) et Lafaille (A.), dans une communication à la Société de Biologie (1) « Sur les effets des toxines diphtérique et tétanique chez les animaux soumis à l'action de certains poisons » disent : « Nous avons vu que conformément à ce que Billard indique pour le venin de serpent, la spartéïne protège, dans une certaine mesure, contre l'intoxication diphtérique ou tétanique ».

Or, dans le *Journal de physiologie et de pathologie générale* (2), Billard écrit :

« Inactivation de la toxine diphtérique par le sulfate de spartéïne.

« Le cobaye n° 71 reçoit une injection de toxine diphtérique qui tue le témoin en 24 heures. Cette toxine a été mélangée dans la seringue, avec une dose de sulfate de spartéïne correspondant à cinq milligrammes pour cent grammes d'animal. Cet animal survit. Nous avons reproduit cette épreuve nombre de fois toujours avec les mêmes résultats. »

---

(1) Séance du 23 juillet 1927.

(2) *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mars 1927, p. 53.

Phylaxie par l'alcool contre la toxine diphtérique.

Noblia, dans la Thèse, écrit : « Vis-à-vis de la toxine diphtérique l'alcool paraît n'avoir pas d'influence protectrice très nette ». Les témoins sont morts en 36 heures alors que les lapins traités survivent 60 heures.

Phylaxie par le vin contre la toxine diphtérique.

Noblia pense que : « à l'égard de la toxine diphtérique, l'influence du vin n'a pu être précisée d'une façon certaine ». Cependant, alors que le témoin meurt en 36 heures, ici encore, le lapin traité survit 48 heures.

Phylaxie par la toxine tétanique contre la toxine diphtérique.

Billard (1) déclare : « la protection d'un cobaye contre une dose mortelle de toxine diphtérique par une injection préalable de toxine tétanique est assez difficile à réaliser. Je n'ai pu l'obtenir qu'une douzaine de fois sur cinquante animaux traités.

Phylaxie par les eaux minérales contre la toxine diphtérique.

a) *In vitro :*

Billard observe (2) que par le mélange *in vitro*, et en réalisant les expériences sur le mode déjà éprouvé pour la spartéïne, il est possible d'inactiver la toxine diphtérique, par Saint-Nectaire (Rocher, St. Cérain).

b) *In vivo :*

Ce même auteur dit (3) : « J'ai injecté les eaux minérales

(1) Billard. La Phylaxie. Doin. Page 87.
(2) Billard. La Phylaxie. Doin. Page 45.
(3) Billard. La Phylaxie. Doin. Page 49.

dans les délais horaires après les toxines, et, contrairement à ce que j'avais observé avec les injections préventives faites dans les délais également horaires, j'ai observé que mes animaux pouvaient être sauvés.

J'ai vu des cobayes résister à des doses sûrement mortelles de toxine diphtérique, en leur injectant, six heures après, de l'eau du Rocher (Saint-Nectaire). Il s'agit donc ici d'un fait d'inactivation *in vivo* ; j'ajouterai que les résultats que j'ai enregistrés ont été positifs seulement aux environs de la sixième heure, les meilleurs à cette heure-là, et moins bons au deçà et au delà de la cinquième à la huitième heure. »

CHAPITRE VI

PHYLAXIE PAR LE CHLOROFORME

> Ce qui importe surtout, c'est de ramener les idées aux faits et non les faits aux idées.
>
> Claude BERNARD.

Le pouvoir des substances phylactisantes étant dû au tropisme de ces substances pour les lipoïdes du névraxe, il était d'un grand intérêt d'étudier à ce point de vue, l'action des anesthésiques et en particulier du chloroforme.

En effet, Overton groupa dans l'ensemble chimiquement disparate des lipoïdes, des substances n'ayant pour lien commun qu'une propriété physique : leur solutilité dans les anesthésiques, le chloroforme plus particulièrement.

Suivant la remarque de Billard, on peut s'attendre à ce que le chloroforme, puisse « *in vivo* modifier l'équilibre lipoïdique au point de rendre les animaux plus sensibles ou réfractaires aux neurotoxines ».

Quels sont donc dans cet ordre d'idées les résultats fournis par le chloroforme ? Des expériences suceessives et concordantes, de Billard et de Noblia il résulte les faits suivants :

Chloroforme et spartéine :

L'action protectrice du chloroforme est fugace et peu intense.

Chloroforme et strychnine :

Mêmes conclusions.

Chloroforme et venin de vipère :

Billard pense à une légère influence favorable du chloroforme donné avant le sérum.

Chloroforme et toxine tétanique :

Les essais poursuivis par Billard ont donné entre ses mains, des résultats insuffisants pour pouvoir conclure. « Ceci doit sans doute s'expliquer par la phylaxie fugace du chloroforme qui ne saurait arrêter l'invasion progressive mais lente de la toxine tétanique. »

Phylaxie par le chloroforme contre la toxine diphtérique.

Les applications cliniques qui pourraient découler de ces expériences donnent un intérêt tout particulier à ce chapitre :

Rappelons tout d'abord les résultats obtenus par Billard (1).

1° Cobaye témoin: mort par la toxine diphtérique en 31 heures ;

2° Cobaye 400 gr. Anesthésie à 17 h. 25. Injection de toxine diphtérique à 17 h. 40 : survit.

3° Cobaye 360 gr. Injection de toxine diphtérique à 17 h. Anesthésie à 17 h. 35, mort en 16 heures.

Ici encore l'anesthésie préventive a été phylactique, mais cette anesthésie a été néfaste au point de vue curatif.

Phylaxie par le chloroforme associée au sérum antidiphtérique

Dans sa Thèse, M. Noblia relate les faits suivants :

1° Trois lapins A. B. C. reçoivent une injection intra-péritonéale de 1/6 de cc. de toxine diphtérique. Aussitôt après,

(1) Billard. La Phylaxie. Doin, Page 72.

anesthésie au chloroforme de 5 minutes. Ils meurent en 34 et 36 heures.

2° Cinq lapins A', B', C', D', E'. Injection de 1/4 de cc., intra-péritonéale. Dès le lendemain, ils cessent de manger. A', B', C', D', E', reçoivent 4 cc. de sérum antidiphtérique intra-péritonéal et 11 cc. de sérum sous-cutané. 45 minutes plus tard, A', B' sont endormis au chloroforme, C', D', à l'éther, E' sert de témoin.

C' meurt au cours de l'anesthésie.

A', B', D', sont trouvés morts le lendemain. Leur foie est très friable et présente de nombreux îlots de dégénérescence graisseuse. Leurs reins sont congestionnés.

E', qui n'avait pas reçu d'anesthésie, survit.

Voici ce que Billard avait observé de son côté avec la toxine diphtérique :

1° Cobaye de 250 gr. reçoit une dose de toxine diphtérique qui le tue en 15 heures.

2° Cobaye de 230 gr., reçoit une dose de toxine diphtérique et 6 heures après, 1/4 de cc. de sérum antidiphtérique par 100 gr. de poids ; mort en 30 heures.

3° Cobaye de 280 gr., reçoit une même dose de toxine et 6 heures après, 1/2 cc. de sérum antidiphtérique pour 100 gr. de poids : mort en 35 heures.

4° Cobaye de 380 gr. Injection de toxine diphtérique mortelle en 15 heures, et 6 heures après injection de 1/2 cc. de sérum antidiphtérique pour 100 gr.; anesthésie aussitôt après le sérum : survit.

J'obtiens le même résultat avec cinq autres cobayes traités de la même façon que le cobaye n° 4. Donc ici, manifestement le chloroforme a montré une action favorable. »

Plus récemment MM. Ramon, Debré et Uhry ont étudié expérimentalement les paralysies diphtériques chez les cobayes.

Ils emploient une toxine atténuée par l'addition d'une faible quantité de formol; et dans ces conditions ils ont d'une façon presque constante des paralysies à la suite de l'injection d'une dose déterminée de toxine.

Ces auteurs ont préféré l'atténuation de la toxine à la simple dilution; la première méthode leur paraissant donner des résultats plus constants.

Ils expliquent ainsi le fait : (1)

« Lorsque l'on injecte de la toxine très diluée contenant par conséquent un petit nombre de molécules, celles-ci en raison de leur affinité pour nombre de cellules de l'organisme sont dispersées. Un coefficient de partage s'établit, parfois nulle trace de toxine ne parvient jusqu'aux cellules nerveuses ou seulement une petite portion suffisante chez certains animaux, insuffisante chez d'autres pour produire la lésion qui aboutit à la paralysie.

Par contre, lorsqu'il s'agit de toxine plus ou moins altérée par l'antitoxine ou le formol, on injecte une quantité proportionnellement plus considérable de molécules sur lesquelles se trouve reportée la nocivité de l'ensemble, les molécules et leur reste de toxicité arrivent en plus grand nombre jusqu'aux cellules nerveuses, d'où, dans ce cas, l'apparition sensiblement plus régulière des paralysies chez les animaux. »

En ce qui concerne l'action phylactique du chloroforme, quels sont les résultats obtenus par ces auteurs?

« Nous avons également appliqué à la diphtérie, la méthode préconisée dans le traitement du tétanos, de l'anesthésie chloroformique combinée à l'injection sérique, soit intra-veineuse (Lehmann), soit intra-rachidienne (Dufour), que les recherches de Le Clerc semblaient asseoir sur une base physico-chimique. Nous avons injecté, par voie intra-musculaire à nos cobayes, sous anesthésie chloroformique, des doses variables de sérum antidiphtérique. Quelques heures ou quelques semaines après l'injection paralysante, dans tous les cas, que ce soit à titre préventif ou à titre curatif, l'échec fut également constant. »

Ces faits viennent à l'encontre de ceux établis par Noblia,

(1) G. Ramon. Sur le mode d'action et sur la constitution de la toxine diphtérique. *Mémoires de la Société de Biologie*, 1931. Remarque page 613.

et que nous avons relatés précédemment et des résultats que nous avons obtenus. Comment ces divergences pouvaient-elles s'expliquer?

D'après Billard, le formol agirait en se fixant sur le tissu nerveux ainsi « qu'une manière tinctoriale ». Lorsque l'on fait une dose de toxine simplement atténuée à la manière de Ramon, ne peut-on se demander si cette dose « hypomortelle » de toxine ne va pas se trouver entraînée et fixée électivement sur les lipoïdes des centres nerveux, le formol jouant le rôle de mordant!

Cette hypothèse, de même que celle de MM. Debré, Ramon et Uhry, semble expliquer l'obtiention plus régulière de paralysie lorsque l'on emploie la toxine atténuée.

Mais si l'on veut bien admettre cette hypothèse, on doit légitimement concevoir que la toxine va se trouver plus intimement fixée sur les centres nerveux. Il en découle que les méthodes thérapeutiques expérimentales mises en œuvre, se trouveront devant des affections plus stables que celles dont la clinique nous offre des exemples.

Une seconde hypothèse peut être formulée :

Voilà des cobayes qui ont reçu un complexe: toxine-formol, encore toxique, c'est donc un produit intermédiaire entre la toxine et l'anatoxine.

Quel peut-être le rôle du formol?

Ne peut-on reprendre ici le raisonnement de Billard expliquant la non concordance des résultats obtenus par Ramon et Zœler et par lui-même en 1926 dans les immunités croisées.

Ramon et Zœller échouèrent dans leurs essais d'immunisation par la toxine tétanique contre la toxine diphtérique (1). résultats négatifs et en désaccord avec ceux déjà publiés par Billard (2).

---

(1) Ramon, Zoeller. Les acquisitions théoriques et pratiques dues à l'anatoxine tétanique. *Paris Médical*, 4 décembre 1926.

(2) Billard. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, tome XXV, mars 1927.

Peu après, Billard écrivait (1) :

« Ramon et Zœller ont immunisé leurs cobayes avec l'anatoxine tétanique, leur matériel de travail est donc très différent du mien, puisque l'anatoxine est un complexe formol toxine sur lequel nous n'avons pas de données d'ordre physico-chimique très précises... J'ai été conduit à me demander si le formol n'aurait pas une affinité particulière pour le système nerveux, qui sait si le complexe formol toxine ne se dédouble pas une fois injecté dans l'organisme, de telle manière que le formol imprègne in vivo le système nerveux et empêche ensuite la fixation de la neurotoxine » (tétanique), et Billard apporte de nombreuses expériences à l'appui de sa thèse:

Un cobaye traité préventivement par l'iroformine ou hexaméthylène tétramine (se décompose dans l'organisme avec mise en liberté de formaldéhyde ou formol) survit malgré une dose mortelle de spartéine. Si c'est l'imprégnation du système nerveux par le formol qui protège l'animal, la même expérience doit pouvoir être réalisée avec une anatoxine (complexe formol-toxine).

En effet, alors qu'un cobaye témoin meurt en 46 minutes après une injection de spartéine (10 mmgr. pour 100 gr.), un cobaye recevant un mélange fait in vitro de la même dose de spartéine avec de l'anatoxine tétanique (1 cc. pour 300 gr.) survit sans accident.

Voici enfin un cobaye qui survit 23 heures 30 m. après avoir reçu une dose mortelle de toxine diphtérique. Un cobaye subissant une injection d'anatoxine tétanique dans le péritoine et aussitôt après recevant la toxine diphtérique sous la peau du dos survit 30 heures 45 m.

Mais le raisonnement de Billard étayé par ces trois expériences nous paraît encore capable d'expliquer le désaccord entre les résultats obtenus par MM. Debré, Ramon et Uhry et ceux obtenus par Billard et par nous.

---

(1) Billard. *La Phylaxie*, page 25.

MM. Debré, Ramon et Uhry emploient encore un complexe toxique-formol. Il y a possibilité d'imprégnation partielle in vivo du système nerveux par le formol, lequel empêcherait secondairement la fixation du chloroforme comme il l'avait fait pour une neurotoxine. Les lipoïdes de la substance nerveuse ont été « teints » partiellement par le formol et de même qu'entre les mains de Ramon et Zœller la neurotoxine tétanique n'avait pas eu d'action par suite de sa non dissolution dans les lipoïdes du système nerveux ; de même, le chloroforme ne pourrait imprégner que très imparfaitement ces mêmes lipoïdes et verrait alors son rôle thérapeutique s'effacer.

Mais, « les hypothèses, a dit Pasteur, on les remue à la pelle, dans les laboratoires », aussi quelle que soit l'explication, il nous a paru plus prudent d'employer une toxine diluée extemporanèment dans le sérum physiologique.

*
* *

Dans les expériences qui vont suivre, nous avons usé d'une toxine préparée par M. le Professeur Emile Aubertin et obtenue en cultivant des souches peu toxigènes, provenant d'enfants du service de M. le Professeur Cruchet, et développées en bouillon Martin, après avoir été laissées à l'étuve à 37° pendant un mois.

Il s'agit donc de toxines naturelles déjà peu actives par elles-mêmes, qui ont été atténuées dans leur pouvoir toxique, par un séjour prolongé à l'étuve.

Nous nous sommes servi, au cours de nos recherches, tour à tour de lapins et de cobayes.

Le lapin nous avait paru commode à observer au point de vue motricité, du fait de sa taille, mais nous nous sommes heurtés avec lui à de grandes difficultés ; le lapin répondant d'une façon variable à une même dose de toxine, certains sujets même faisant des accidents d'intoxication rapidement mortels alors que d'autres supportaient aisément la même dose de toxine. Les voies intra-veineuse, intra-musculaire et

sous-cutanée, successivement essayées, nous montrèrent que les paralysies étaient tout à fait inconstantes chez lui, s'il s'en établissait une, elle se généralisait le plus souvent en quelques heures et emportait l'animal.

Sur 16 lapins injectés, nous n'avons obtenu que 4 cas de paralysie ; deux cas de paralysie précoce se généralisant en 24 et 48 heures, avec mort des animaux, et deux cas de paralysie localisée à la patte piquée, survenant le dix-huitième et le vingt-deuxième jour et évoluant favorablement en une vingtaine de jours.

Comment donc déterminer la valeur prophylactique d'un médicament qui devrait prévenir une paralysie toute problématique?

Nous avons alors choisi le cobaye qui répondit mieux à notre attente.

Voici comment se présente, d'une façon typique, le cobaye ayant subi une injection de toxine diphtérique capable d'amener une paralysie.

Les jours qui suivent l'injection, injection faite à la face externe de la patte arrère droite, on constate au niveau de la piqûre, de l'œdème parfois considérable envahissant le membre jusqu'à sa racine et provoquant une gêne fonctionnelle capable d'en imposer pour une paralysie. Mais cet œdème disparaît en quelques jours, et il existe le plus souvent un intervalle libre entre la fin de cette impotence, de ce « blocquage », et l'apparition de la paralysie localisée.

Nous avons vu s'installer la paralysie avec le maximum de fréquence entre le huitième et le vingt-et-unième jour. La paralysie a toujours débuté au niveau du membre injecté. Il ne nous a pas paru que la précocité de l'apparition de la paralysie impliquait forcément une évolution plus grave.

Lorsque la paralysie s'installe tardivement, évolue lentement, on peut mieux en noter les différents symptômes.

Alors que le cobaye ne paraît aucunement atteint, incitons-le à se déplacer à plusieurs reprises; nous verrons bientôt la patte

piquée moins agile, traîner légèrement sur le sol, la griffe a tendance à s'enrouler sur son plan de flexion comme si les muscles extenseurs étaient primitivement atteints.

La paralysie progresse-t-elle? Le cobaye au repos se présente la patte en abduction légère, la griffe enroulée sur son plan de flexion ; il ne se déplace qu'après de pressantes sollicitations, laissant alors la patte en extension, face plantaire regardant vers le haut. Cependant, la paralysie n'est pas totale, le cobaye ramenant de temps en temps le membre atteint en position normale.

Les jours suivants, peu à peu, le train postérieur est atteint. L'animal refuse de se déplacer; le plus souvent, son arrière train n'offre aucune résistance, quand on pousse le cobaye latéralement, quoique appuyant sur son ventre, il se laisse choir sur le côté. A ce moment, la patte arrière du côté opposé est prise et l'animal se déplace en prenant seulement appui sur son train antérieur; il rampe et chancelle tour à tour. Enfin, voilà le train antérieur atteint. La mort ne saurait tarder, survenant à la suite de troubles cardio-respiratoires : tachycardie, polypnée, et emportant le cobaye par syncope ou asphyxie.

Les doses de toxine à injecter sont obtenues par dilution dans le sérum physiologique, de façon à injecter 1 cc. de la dilution. La voie sous-cutanée a toujours été employée et les piqûres ont été faites dans la patte arrière droite, au niveau de la cuisse.

Première série d'expériences

Nous avons pris 3 cobayes témoins ne recevant que de la toxine et 3 cobayes recevant une fois seulement du chloroforme en inhalation au moment de l'injection de toxine ; cette toxine est faite à la dose de 1/30 de cc.

A. — *Cobayes témoins:*

1° Cobaye de 355 gr.: n° 8.

Meurt en 4 jours, sans qu'il soit possible de dire si l'impotence présentée est due à une paralysie ou aux phénomènes douloureux et à l'œdème de la patte.

2° Cobaye de 360 gr.: n° 10.

Présente dès le cinquième jour, des phénomènes paralytiques très nets, patte se mouvant en bloc et restant en abduction. Amaigrissement de 60 gr.

Le septième jour : aspect fatigué, dyspnée; l'animal repose de tout son long sur le sol et ne se déplace qu'après de pressantes sollicitations, en traînant la patte droite.

Le huitième jour: mort.

3° Cobaye de 400 gr.: n° 9.

Les phénomènes inflammatoires et douloureux, font place, le cinquième jour, à une paralysie de la patte arrière droite; la patte n'esquisse aucun mouvement, et la griffe s'enroule sur son plan de flexion.

Le huitième jour la paralysie persiste avec les mêmes caractères, l'animal reste vif, mais amaigrissement de 70 gr.

Le vingt-huitième jour: mort brusque.

B. — *Cobayes chloroformés à la piqûre :*

Avec la même dilution nous injectons le même jour, la valeur de 1/30 de cc. de toxine à trois cobayes.

Cette piqûre a lieu au cours de l'anesthésie au chloroforme, anesthésie poussée d'ailleurs durant 3 minutes après résolution complète. Dans ces conditions :

1° Cobaye de 400 gr.: n° 6.

Le cinquième jour, présente une paralysie partielle de la patte droite, abduction très marquée (90°). La patte bouge tout de même, mais fait des mouvements de flexion de faible amplitude. Il y a encore ici, paralysie des extrémités et enroulement du segment distal de la patte. Amaigrissement de 50 gr.

Le neuvième jour, amaigrissement de 120 gr., somnolence très marquée.

Le dixième jour : mort.

2° Cobayes de 385 gr.: n° 7.

Présente exactement la même évolution que le n° 6, avec perte de poids : 30 gr. le cinquième jour et 25 gr. le neuvième jour.

Le dixième jour : mort.

3° Cobaye de 330 gr.: n° 5.

Le cinquième jour, aucune gêne fonctionnelle marquée, amaigrissement de 15 gr.

Le neuvième jour, griffe enroulée, amaigrissement de 30 gr.

Le dix-huitième jour, même état.

Le vingt-huitième jour, paralysie légère double avec prédominance du côté droit.

Le trente-troisième jour : mort.

Ces résultats ont été confirmés par une nouvelle expérience réalisée dans les mêmes conditions, sur 6 cobayes.

Conclusions

En confrontant les résultats, nous voyons que :

Les témoins ont vécu : 4, 8 et 28 jours.

Les chloroformés : 10, 10 et 33 jours.

La survie de quelques jours des cobayes traités incitait à poursuivre la chloroformisation durant les jours qui suivraient la piqûre.

Deuxième série d'expériences

Nous faisons 4 lots composés chacun de 3 cobayes.

A. — *Témoins :*

Les cobayes reçoivent 1/30 de cc. de toxine sous-cutanée dans la patte arrière droite.

B. — *Toxine-sérum* :

Les cobayes reçoivent 5 heures après la toxine, 1 cc. de sérum antidiphtérique (antitoxine et antimicrobien) de M. le Professeur Aubertin, soit : 800 U.A.

C. — *Toxine-Sérum-Chloroforme :*

Le sérum est fait 5 heures après la toxine à la dose de 1 cc. quant au chloroforme, il est fait 6 heures après la toxine, soit une heure après le sérum. Les cobayes subissent une chloroformisation durant deux à trois minutes après résolution musculaire. Durant les 5 jours qui suivent, ils sont chloroformés dans les mêmes conditions.

D. — *Toxine-Chloroforme :*

La toxine est injectée durant la première séance de chloroformisation, les anesthésies complètes de 2 à 3 minutes sont répétées les cinq jours qui suivent.

Résultats.

A. — *Témoins :*

Les trois cobayes de 350 à 400 gr., n° 17, 18 et 19 reçoivent la toxine sous la peau de la patte arrière droite.

Entre le dix-huitième et le vingt et unième jours apparaît chez les trois cobayes une paralysie de la patte piquée.

Paralysie qui, chez le n° 17, va s'étendre si bien que le vingt-neuvième jour il meurt atteint d'une paralysie du train postérieur.

Les deux autres cobayes, n° 18 et 19, voient leurs paralysies s'améliorer peu à peu pour disparaître vers le quarante-troisième jour.

B. — *Toxine-Sérum :*

Ces trois cobayes de même poids, n° 20, 21 et 22, n'ont présenté à aucun moment, de phénomène paralytique.

C. — *Toxine-Sérum-Chloroforme :*

Ici encore, les trois cobayes de même poids, n° 23, 24 et 25, recevant le chloroforme et le sérum dans les conditions indiquées, ne présentent à aucun moment de paralysie.

D. — *Toxine-Chloroforme :*

Toujours dans les conditions indiquées chez les cobayes n° 26, 27 et 28, aucun phénomène paralytique n'apparaît.

Conclusions.

On peut conclure que dans les conditions où nous avons opéré, le chloroforme à lui seul, donné précocement et d'une manière répétée, a pu empêcher l'apparition de phénomènes paralytiques aussi bien que le sérum antidiphtérique.

Troisième série d'expériences.

La toxine s'atténuant, nous vérifions l'action du chloroforme avec une dose légèrement plus forte de toxine, soit 1/25 de cc.

A. — *Témoins :*

Reçoivent 1/25 de cc. de toxine sous-cutanée dans la patte arrière droite.

B. — *Toxine-Chloroforme :*

Aussitôt après l'injection de la même dose de toxine on fait une anesthésie complète que l'on répète les cinq jours suivants :

Résultats.

Les deux cobayes témoins n° 29 et 30, pesant 400 gr. environ, présentent une paralysie localisée à la patte piquée.

Chez le n° 29, la paralysie apparaît le sixième jour et dure une vingtaine de jours.

Chez le n° 30, la paralysie apparaît le huitième jour et dure environ 18 jours.

Dans les deux cas, guérison.

B. — *Toxine-Chloroforme :*

Le cobaye n° 31, pesant 450 gr., meurt le troisième jour, à la suite d'une syncope chloroformique.

Les cobayes n° 32 (360 gr.) et 33 (380 gr.) n'ont présenté à aucun moment, des phénomènes paralytiques même légers.

Quatrième série d'expériences.

Voulant vérifier si le pouvoir neutralisant du chloroforme se maintenait en augmentant les doses de toxine, nous avons alors fait des injections, non plus de 1/25 de cc., mais de 1/5 de cc.

A. — *Témoins :*

Les trois cobayes reçoivent 1/5 de cc. de toxine par voie sous-cutanée, toujours dans la patte arrière droite.

B. — *Toxine-Chloroforme :*

La même dose de toxine injectée, on fait quelques minutes après une anesthésie complète que l'on répète les jours suivants.

Résultats.

A. — *Témoins :*

Les trois cobayes témoins meurent.

Le n° 40, pesant 400 gr., meurt au bout de deux jours.

Le n° 47, pesant 375 gr., meurt au bout de deux jours, atteint d'une impotence fonctionnelle totale de son train postérieur.

Le n° 48, meurt le troisième jour.

B. — *Toxine-Chloroforme :*

Ici encore l'évolution est la suivante :

Le n° 51, pesant 330 gr., meurt le quatrième jour.

Le n° 50, pesant 400 gr., est anesthésié quelques instants après la piqûre et les cinq jours suivants.

Le troisième jour, la patte arrière droite, siège de la piqûre, est mue d'une seule pièce.

Le sixième jour, ce bloquage a cessé complètement, il paraît avoir été dû à des phénomènes inflammatoires douloureux.

Le huitième jour, on remarque une paralysie légère de la patte.

Le dixième jour, paralysie totale de la patte arrière droite, dyspnée, amaigrissement rapide.

Le dix-neuvième jour : mort, après avoir présenté vers la fin une paralysie totale de son train postérieur.

Le n° 49, pesant 375 gr., présente une évolution semblable, mais il survit plus longtemps; il meurt cependant le vingt-neuvième jour dans un état de maigreur extrême, étant atteint de paralysie du train postérieur.

En résumé :

L'action du chloroforme administré en inhalations est la suivante :

A. — Si l'on fait subir aux cobayes une seule anesthésie au moment de la piqûre on a une survie de quelques jours par rapport aux cobayes témoins.

B. — Si l'on donne une anesthésie au moment de la piqûre ou quelques instants après et que l'on répète les séances de chloroformisation durant les cinq jours qui suivent : deux cas sont à considérer :

a) La dose injectée aux témoins provoque la mort en peu de jours (par exemple deux à trois jours : n° 46, 47 et 48). Dans ce cas nous assistons chez les cobayes traités (n° 49, 50 et 51) à une évolution très lente de l'affection, et ceux-ci meurent atteints de paralysie les quatrième, dix-neuvième et vingt-neuvième jour : soit pour l'ensemble des trois témoins 7 jours de survie contre 52 jours de survie pour les trois cobayes traités.

b) Les témoins présentent-ils seulement une paralysie transitoire (n° 18, 19) ou tardivement mortelle (n° 17) ? Les cobayes traités (n° 26, 27 et 28) ne présentent aucun trouble.

Nous voyons donc qu'administré dans ces conditions le chloroforme a toujours une action atténuante vis-à-vis de la toxine diphtérique, mais il ne saurait neutraliser une quantité indéfinie de cette toxine.

C. — Comparant les résultats obtenus dans la première série d'expérience (une seule chloroformisation à la piqûre) et dans la quatrième série (chloroformisation répétée les cinq jours suivants), on remarque que dans le premier cas les trois témoins (n° 8, 9, 10) ont vécu au total 40 jours et les trois cobayes traités (n° 5, 6, 7), 53 jours.

Dans la quatrième série, bien que la dose de toxine ait été nettement augmentée, au point que les trois cobayes témoins (n° 46, 47, 48) ne résistent au total que 7 jours, on observe pour les trois cobayes traités (n° 49, 50, 51) une survie de 52 jours.

Dans les deux cas, les cobayes traités présentent donc une évolution tout à fait comparable, alors que les témoins révèlent que ceux de la quatrième série ont été soumis à une intoxication beaucoup plus violente.

Cette amélioration dans les résultats paraît devoir être imputée à l'action réitérée du chloroforme.

Cinquième série d'expériences.

Nous avons voulu voir ensuite si l'administration du chloroforme par la voie digestive avait une action aussi marquée.

A. — *Témoins :*

Les trois cobayes témoins, de 370 à 400 grammes (n° 52, 53, 54), reçoivent 1/5 de cc. de toxine par voie sous-cutanée, et meurent les deuxième, troisième et deuxième jour, le n° 53 présentant une paralysie du train postérieur.

B. — *Toxine-Chloroforme en ingestion :*

Le chloroforme est ajouté à de l'huile de vaseline. On fait

ingérer ce mélange au moyen d'une très fine sonde de caoutchouc.

Le n° 55 pèse 460 gr. Le premier jour, aussitôt après la piqûre, il ingère 0,5 cc. de chloroforme officinal incorporé dans environ 1 cc. d'huile de vaseline. Ce traitement est répété les deuxième et troisième jour. Dans la soirée du troisième jour le cobaye est trouvé mort.

Le n° 56 pèse 520 gr.; il ingère de même aussitôt après la piqûre 0,5 cc. de chloroforme; il en est de même les deuxième et troisième jour. Il meurt le septième jour sans avoir présenté de phénomène paralytique.

Si l'on pouvait juger sur deux résultats, on pourrait penser que l'action du chloroforme administré par voie digestive paraît moins efficace que donné par la voie respiratoire.

Sixième série d'expériences.

Nous avons étudié, parmi les anesthésiques, l'un des plus courants, celui qui avait en particulier permis à Overton de déterminer le groupe des lipoïdes : le chloroforme.

Mais celui-ci présente des inconvénients. Nous savons que la toxine diphtérique imprègne profondément tous les viscères : le foie, les reins, le cœur sont, en plus du système nerveux, les organes qu'elle altère au maximum; or le chloroforme est dangereux dans les cas de lésion cardiaque ou hépatique.

Il serait donc souhaitable que d'autres anesthésiques, moins traumatisants, pour la cellule hépatique en particulier, soient susceptibles de remplacer le chloroforme dans son action phylactique. C'est cette idée qui nous a conduit à rechercher l'ation de l'éther donné par la voie respiratoire.

A. — *Témoins :*

Ce sont les trois cobayes de la quatrième série d'expérience, les témoins n° 46, 47, 48, qui reçoivent 1/5 de cc. de toxine diphtérique et meurent entre le deuxième et le troisième jour.

B. — *Toxine-Ether :*

Les trois cobayes sont anesthésiés dès que l'injection sous-cutanée de toxine vient d'être faite; ces anesthésies sont recommencées les deuxième, troisième et quatrième jour. Dans ces conditions :

Le n° 57, pesant 450 gr., meurt le quatrième jour sans avoir présenté d'impotence de sa patte.

Le n° 57, pesant 400 gr., présente la même évolution.

Le n° 59 meurt le deuxième jour à la suite d'une syncope survenue au cours de l'anesthésie.

Ces résultats, peu favorables, ne nous ont pas incité à poursuivre nos investigations dans cette voie.

Septième série d'expériences.

Les hypnogènes de la série des barbituriques méritaient que l'on recherche leur action. Le gardénal, par exemple ou phényl-éthyl malonylurée, possède une action neurotrope accusée puisqu'il suspend les crises d'épilepsie. Il en est de même pour le somnifène association de diéthyl malonylurée et d'isopropylallylmalonylurée.

Billard utilisant le gardénal, voit que le mélange *in vitro* de 1 centigr. de gardénal à la toxine tétanique permet la survie des cobayes alors que les témoins meurent. De même, le gardénal injecté à un cobaye avant le venin de vipère exerce une action protectrice, mais le traitement après l'envenimation a des effets désastreux.

A. — *Témoins :*

Les deux cobayes témoins, n° 60 et 61, reçoivent 1/25 de cc. de toxine, ils présentent le sixième jour une paralysie localisée à la patte piquée; cette paralysie s'est maintenue jusqu'aux environs du vingt-cinquième jour, date de la guérison.

B. — *Toxine-Somnifène :*

Les trois cobayes n° 62, 63, 64, après avoir reçu la même

dose de toxine que précédemment, c'est-à-dire 1/25 de cc., sont traités par 1/7 de cc. de somnifène Roche injecté sous la peau de l'abdomen.

Le n° 63 meurt quelques instants après.

Le n° 62 présente une heure après de violents frissons et une allure ébrieuse. Il est pratiqué une injection de 1/20 de mmgr. de strychnine; le lendemain il est trouvé mort.

Le n° 64, qui avait présenté les mêmes phénomènes que le n° 62, reçoit aussi 1/20 de mmgr. de strychnine. Le lendemain il est trouvé dans le même état somnolent et reçoit 1/30 de mmgr. de strychnine. Il a survécu sans présenter de phénomène paralytique.

Les doses de somnifène avaient été trop fortes; cependant, le cobaye n° 64, qui avait survécu grâce, croyons-nous, aux injections de strychnine, avait été profondément imprégné par le barbiturique et n'avait pas été atteint de paralysie !

Aussi avons-nous repris ces expériences par la suite :

A. — *Témoins :*

Les deux cobayes n° 65 et 66, de 400 gr. environ, reçoivent 1/10 de cc. de toxine sous-cutanée.

Le n° 65 meurt dans la nuit du deuxième au troisième jour.

Le n° 66 meurt le troisième jour, présentant une forte dyspnée.

B. — *Toxine-Somnifène :*

Les deux cobayes reçoivent aussitôt après l'injection de toxine 1/20 de cc. de somnifène sous la peau de l'abdomen.

Les deuxième-troisième jour ils sont encore traités par 1/20 de cc. de somnifène.

Le quatrième jour : état général précaire, œdème considérable de la patte; il n'est pas fait de somnifène.

Le cinquième jour, il reçoivent tous deux 1/15 de cc. de somnifène.

Le n° 68 meurt le sixième jour.

Le n° 67 meurt le septième jour.

Le traitement par le somnifène institué très précocement paraît donc avoir eu une action favorable nette.

En sera-t-il de même lorsque le traitement sera institué tardivement, au stade de la paralysie ?

Dans cet espoir l'expérience suivante est instituée :

A. — *Témoin :*

Le cobaye n° 69 reçoit 1/15 de cc. de toxine sous-cutanée. Au début, impotence de la patte par suite de l'œdème, mais :

Le huitième jour, début de paralysie localisée.

Le vingt et unième jour, paralysie complète de la patte.

Le trente-cinquième jour, mort avec paralysie du train postérieur.

B. — *Toxine-Somnifène :*

Le cobaye n° 70, de 360 gr., présente la même évolution à la suite de l'injection de la toxine.

Le huitième jour, paralysie localisée à la patte piquée.

Les dixième, quatorzième, quinzième, dix-septième, dix-huitième, vingtième jours il reçoit 1/20 de cc. de somnifène sous la peau de l'abdomen sans que l'on note la moindre amélioration.

Le trente et unième jour, mort avec paralysie localisée à la patte.

C. — *Toxine-Gardénal :*

Le cobaye n° 71, de 380 gr., présente :

Le sixième jour, une paralysie de la patte droite.

Le huitième jour, la respiration devient saccadée.

Les dixième, quatorzième, quinzième, dix-septième, dix-huitième, vingtième jours il est traité par une injection sous-cutanée de 1/20 de cc. de gardénal injectable. Cependant :

Le vingt et unième jour, paralysie du train postérieur.

Le vingt-deuxième jour, quadriplégie et mort.

Les deux cobayes traités tardivement, soit par le somnifène, soit par le gardénal, n'ont été aucunement améliorés ; l'évolution vers la mort paraît même avoir été légèrement accélérée.

En résumé :

Le traitement par le somnifène exerce une action favorable, s'il est institué très précocement.

Tardivement injecté, le somnifène paraît, ainsi que le gardénal, être inefficace, peut-être même jouent-ils un rôle aggravateur.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par Billard et que nous avons cités en tête de ces expériences.

CHAPITRE VII

APPLICATIONS DE LA METHODE PHYLACTIQUE ESPOIRS THERAPEUTIQUES.

La méthode phylactique s'est avérée, quoique jeune, fertile en promesses, et son champ d'action est encore difficile à délimiter.

C'est ainsi qu'elle voit son application directe dans la protection contre les venins par l'alcool, l'ammoniaque, le guaco, le cédron, la bile, la spartéine.

De nombreuses eaux minérales se sont révélées détentrices de propriétés phylactiques. Signalons les rapports fournis par MM. Ferreyroles, Monod, Boucoumond et les Professeurs Lœper et Mongeot.

M. le Professeur Cruchet, dans sa communication à l'Académie de Médecine du 10 février 1931, envisage le traitement de la poliomyélite et de l'encéphalomyélite par la méthode phylactique. L'association du salicylate de soude intra-veineux à l'uroformine a donné entre ses mains des résultats heureux. Il est très possible que ces substances rendent le névraxe impropre au développement du virus sans agir directement sur lui.

Les neurotoxines paraissent dans certains cas justiciables de la méthode phylactique, et dans la précédente communication, M. le Professeur Cruchet règle la conduite à tenir dans un cas de tétanos. Il insiste sur les deux faits suivants :

1° Faire les injections de sérum antitétanique immédiatement avant ou après l'anesthésie chloroformique.

2° Eviter de faire ce traitement en dernier lieu, comme en désespoir de cause.

En ce qui concerne la toxine diphtérique, voici l'opinion de M. le Professeur Cruchet :

« Les accidents névraxiques de la diphtérie connus depuis longtemps ont subi ces dernières années une virulence inaccoutumée. Personne n'avait pensé jusqu'ici à les combattre par la méthode phylactique au moyen de l'anesthésie chloroformique, malgré les expériences favorables poursuivies en ce sens par Billard.

« Nous l'avons tentée dans trois cas depuis février 1930 et deux fois sans succès ; mais nous convenons franchement que l'essai en a été fait chez des malades in-extrémis et, par conséquent, dans des conditions absolument défavorables.

« Pour juger de cette intéressante méthode, il est indispensable de ne pas attendre les derniers jours. Dès que la malignité tend à se manifester et que les accidents neurotoxiques se montrent, il n'y a aucun inconvénient à associer l'anesthésie chloroformique et des injections de sérum antidiphtérique à haute dose, en suivant les mêmes indications que dans le tétanos; on pourra ici aussi pratiquer des injections sous-cutanées, intra-musculaires, et même intra-veineuses dans les formes hypertoxiques. Il ne faudra pas hésiter davantage à utiliser la voie sous-arachnoïdienne, bien qu'on n'ait pas encore songé, à notre connaissance, à s'en servir jusqu'à ce jour.

« Il convient de remarquer que le mode d'action de la toxine disphtérique est très différent de celui de la toxine tétanique : elle n'atteint pas seulement le système nerveux, mais encore lèse profondément le foie, le cœur, les reins. »

Comment Billard concevait-il cette action bienfaisante du chloroforme ?

« 1° L'intoxication d'un cobaye anesthésié est inopérante. Ce phénomène doit-il être considéré comme un phénomène de phylaxie ? Il ne saurait y avoir le moindre doute, bien que l'état de phylaxie s'obtienne ici presque d'emblée et sans période d'incubation appréciable, ce qui s'explique par la nature elle-même de la substance phylactisante. Si, en effet, les neurotoxines doivent leur nom à leur affinité spécifique pour les lipoïdes du système nerveux, on sait aussi que le groupement des divers lipoïdes a été établi d'après leur affinité non moins spécifique pour les anesthésiques.

« On ne peut donc être surpris de voir les anesthésiques imprégner les lipoïdes du système nerveux avec un pouvoir plus grand que celui des toxines; ainsi il est facile de concevoir que (la place appartenant au premier occupant et au plus puissant), les toxines ne pouvant se fixer, sur le système nerveux pendant l'anesthésie, puissent se reporter sur d'autres cellules que les cellules nerveuses, qui protègent ainsi à la manière d'un écran les cellules nerveuses.

« 2° Les antitoxines neutralisent mieux les toxines *in vivo* pendant et après l'anesthésie.

« Nous avons vu que les antitoxines ne neutralisent pas les toxines fixées sur le système nerveux, mais seulement les toxines circulantes; or, le chloroforme, par sa puissante affinité pour les lipoïdes du névraxe déplace les toxines fixées et, par suite, les remet en circulation. Il en résulte une possibilité de neutralisation par les antitoxines.

« Par ces faits serait justifiée une anesthésie dans les cas graves de diphtérie, avec injection de fortes doses d'antitoxine pendant cette anesthésie mobilisatrice. »

Comme le fait remarquer M. le Professeur Cruchet, les toxines chassées des centres nerveux, sont libérées dans un organisme considérablement affaibli, n'ayant plus la force, à lui tout seul, de fabriquer les anticorps nécessaires à sa dé-

fense, d'où il apparaît la nécessité de fournir en même temps à cet organisme débilité, de l'antitoxine sous forme de sérum.

Mais lorsqu'on applique cette méthode à la clinique, on n'ose se servir du chloroforme, dont l'action est nocive sur le foie et l'organisme infecté, que dans des cas très graves. Voici ce que déclare M. le Professeur Cruchet :

« Depuis février 1930, dans 20 cas, j'ai expérimenté cette méthode en clientèle ou dans mon service de la diphtérie de la Clinique des Enfants de Bordeaux. L'anesthésie chloroformique était associée à l'administration de larges doses de sérum antidiphtérique, injecté sous la peau ou dans les muscles, et même dans les veines dans les cas hypertoxiques. J'ai aussi utilisé l'eau chloroformée par la bouche, traitement qui a été également employé avec succès par Dodel et Mathieu... Cependant, nous n'avons pas obtenu de résultats satisfaisants, car la plupart de nos malades étaient in extremis. Et quand le cas n'est pas très grave, on n'ose pas se servir du chloroforme. »

MM. Dodel et Mathieu ont obtenu des résultats encourageants dans le traitement du tétanos et de la paralysie diphtérique par la sérothérapie associée au chloroforme administré par voie gastrique.

Voici les deux observations qu'ils rapportent :

1° Le premier malade est un enfant de 10 ans, tétanique grave, vu au troisième jour d'un tétanos tardif qui a débuté vingt jours après une plaie au pied, traitée par des antiseptiques habituels.

Il se présente le 10 octobre 1931, avec de la contracture des maxillaires, de la raideur du rachis et des membres inférieurs, une température à 37°6; il reçoit aussitôt du sérum antitétanique purifié en injection intra-musculaire et sous-cutanée, 10 cc. toutes les heures. Il reçoit, en même temps que le sérum, du chloroforme par la voie gastrique sous forme d'eau chloroformée saturée. Du 10 au 18, il reçoit 20 cc. de sérum toutes les deux heures et, devant l'intolérance gastrique, le chloroforme est administré sous forme d'eau chloroformée en lave-

ment en même temps que l'on vaporise le chloroforme dans la pièce sans que sa concentration atteigne toutefois la dose anesthésique; il a été vaporisé ainsi pendant ces huit jours 450 gr. de chloroforme.

L'évolution de la maladie a continué pendant les deux premiers jours jusqu'à l'apparition des contractures des muscles inspirateurs, contractures passagères d'une durée de quelques secondes ; à partir du troisième jour, les symptômes se sont atténués ; la raideur du maxillaire inférieur a cédé progressivement pour disparaître complètement après sept jours.

Le 15 est apparu un urticaire localisé aux membres inférieurs ne s'accompagnant pas de démengeaisons. Le 22, après la cessation du chloroforme, l'urticaire continue et les démangeaisons apparaissent ; il se produit également à cette date un œdème de la face qui a duré deux jours. Les urines ont oscillé autour de 800 gr. par vingt-quatre heures, quantité normale. A noter également qu'il est apparu, le 22, des troubles gastro-intestinaux, réveil d'une affection intestinale ancienne.

Les quantités de cloroforme ingérées ou prises en lavement étaient de 4 gr. par jour environ.

Deuxième malade :

Il s'agit d'une enfant de 5 ans, atteinte de diphtérie laryngée le 25 mars 1932, traitée par le sérum antidiphtérique non purifié de l'I. P. jusqu'à guérison de l'état local. J'ai vu cette enfant le 26 avril alors qu'elle présentait de la paralysie du voile du palais que des injections quotidiennes de 20 cc. de sérum antidiphtérique non purifié ont amélioré sensiblement au bout de sept jours. A cette date, le sérum a été suspendu prématurément, mais au bout de dix jours, sont apparues des paralysies d'abord transitoires, puis rapidement constantes des releveurs du pied gauche et du droit externe de l'œil droit. Le sérum est repris à 20 cc. par jour pendant quatre jours sans résultats ; j'ajoute alors au traitement l'ingestion d'eau chloroformée en même temps que la quantité de sérum est réduite à 10 cc. par jour. L'amélioraion est très rapide et la guérison définitive obtenue après six jours de ce dernier traitement. Aucun accident digestif à signaler par la suite. Les quantités de

chloroforme ingérées par cette malade ont été de 2 grammes environ par jour.

Voilà donc deux cas dans lesquels l'absorption digestive de quantités faibles et l'inhalation d'une quantité difficile à évaluer de chloroforme, mais elle aussi assez faible, ont suffi à renforcer singulièrement l'action de la sérothérapie spécifique.

CONCLUSIONS

1° Parmi les complications de la diphtérie, les paralysies constituent un groupe important dont la fréquence paraît avoir augmenté ces dernières années, et dont la thérapeutique encore incertaine en ses résultats, est de ce fait chaudement discutée.

L'évolution de ces paralysies, avec tout ce qu'elle comporte d'imprévisible (durée, localisation ou généralisation, atteinte des appareils respiratoire et cardiaque), impose toujours un examen critique poussé des résultats fournis par les méthodes de traitement préconisées, et un jugement sur leur efficacité ne saurait être formulé qu'avec une grande prudence.

2° La sérothérapie instituée au moment de l'angine prévient le plus souvent l'apparition ultérieure possible de paralysies.

L'élément capital est la précocité du traitement. L'expérimentation est d'ailleurs en accord avec cette donnée clinique.

Deuxième point: le pourcentage des paralysies diminue si le traitement a été suffisant, surtout au début.

3° Les paralysies diphtériques constituées, différentes thérapeutiques s'offrent à nous pour les combattre.

Le rôle curatif du sérum n'a pas été confirmé par l'expérimentation, cependant le traitement sérique est classique. Ici encore, l'injection initiale sera précoce et, de plus, importante, si le sujet n'a pas été traité pendant l'angine.

L'anatoxine de Ramon n'a encore que de rares succès à son actif.

Le traitement par les mélanges toxine-antitoxine hyperneutralisés, a donné entre les mains de MM. Renault et Lévy des

résultats favorables. La méthode, basée sur une réaction de foyer probable, avec libération de la toxine fixée sur les centres nerveux, n'a pas encore été expérimentée sur une assez grande échelle pour porter un jugement définitif sur celle-ci.

Parmi les médications adjuvantes, il faut donner une place importante à la strychnine et à l'opothérapie surrénale, peut-être l'abcès de fixation a-t-il aussi une action favorable.

4° La phylaxie est une forme d'immunité acquise, caractérisée par l'absence d'anticorps, sa rapidité d'apparition, sa non spécificité. Cette méthode qui n'était d'abord qu'une découverte spéculative, s'avère comme étant une méthode thérapeutique.

Le chloroforme en inhalation paraît avoir une action indéniable sur la toxine diphtérique.

a) Une anesthésie chez le cobaye au moment de l'injection de toxine donne une survie de quelques jours.

b) Si l'anesthésie est poursuivie les jours suivants on a une action encore plus nette : l'intoxication est-elle massive? On obtient seulement une évolution fatale très retardée ; l'intoxication est-elle moins importante? On prévient alors la paralysie qui n'épargne pas le témoin.

5° Les essais de phylaxie par l'éther ne nous ont pas révélé une action sensible de ce corps.

Quant aux barbituriques, donnés précocement ils ont une action favorable légère; par contre, si le traitement est tardivement institué, il paraît avoir un rôle aggravant.

VU, BON A IMPRIMER :
Le *Président*,
R. CRUCHET.

VU:
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 10 décembre 1934,
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Abt. — Valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique, *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 30 avril 1922.

Babonneix. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques, Thèse, Paris, 1903-1904.

— Sur un cas de paralysie diphtérique, *Société Médicale des Hôpitaux*, 1916-1798.

— A propos d'une communication de M. Rist, *Ibid.*, 1921, 29 avril.

Bagot. — La sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques, Thèse, Paris, 1926.

Ballan. — Contribution à l'étude du traitement des paralysies diphtériques, Thèse, Bordeaux, 1901.

Bayeux. — Statistique 230.000 cas de diphtérie traités par le sérum, Thèse, Paris, 1898.

Bitot et Petges. — Méningisme d'origine diphtérique, *Gazette Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 1, 15 mai 1910.

— *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 8 nov. 1910.

Bretonneau. — Paralysies diphtériques, *Archives générales de Médecine*, 1855.

Cabannes. — Paralysie diphtérique des deux droits externes, Guérison rapide par le sérum. *Annales d'Oculistique*, 1910-195.

Cadenale et Ginestous. — Paraly, dipht. et sérothérapie, Guérison, *Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux*, 9 déc. 1927.

Carles (Jacques). — Les abcès de fixation dans les maladies infectieuses et les intoxications, Thèse, Bordeaux, 1902.

Chartier. — Vingt cas de paralysies diphtériques, *Journal de* Médecine de Paris, 1920, XXIX.

Chéné. — Les paralysies disphtériques, Revue Générale, *Gazette des Hôpitaux*, 1908, 75-111.

Comby. — Traitement des paralysies diphtériques, *Société Médicale des Hôpitaux*, Séance 17 mai 1907.

— Paralysies diphtériques, leur traitement, *Presse Médicale* (supplément 1923, p. 95).

Corby. — Le traitement des paralysies diphtériques par les mélanges toxo-antitoxines hyperneutralisés, Thèse, Paris, 1926.

Cruchet, Cantorné, Traissac. — Traitement actuel de la diphtérie, *La Médecine*, supplément février 1928.

Cruchet. — Traitement du tétanos, de la diphtérie et des maladies neurotropes par la méthode phylactique, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 10 février 1931.

Cruchet, Noblia. — Expériences sur la phylaxie par l'alcool et le vin, *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1932, 591.

Cruchet. — Traitement du tétanos et des paralysies diphtériques par la méthode phylactique, *Journal de Médecine de Bordeaux*, 20 juillet 1934.

Dague. — Thèse, Bordeaux, 1900.

Daure (L.). — La diphtérie spasmogène, Thèse, Bordeaux, 1910.

Debré (R.), Ramon (G.), Uhry (P.). — Sur la paralysie diphtérique expérimentale, moyens d'études. *Compte rendu de la Soc. de Biologie*, 1932, 724.

— L'action du sérum antidiphtérique dans la paralysie diphtérique expérimentale, *Compte Rendu de la Soc. de Biologie*, 6 mai 1932, 1349.

— Paralysie diphtérique expérimentale et immunité antitoxique active, *Compte Rendu de la Soc. de Biologie*, 13 mai 1932, 42.

— Paralysies diphtériques expérimentales, essai de traite-

ment par le sérum antidiphtérique, *Société Médicale des Hôpitaux*, 6 mars 1933, 265.

Dodel-Mathieu. — Tétanos et paralysies diphtériqus traitées par la sérothérapie associée au chloroforme administré par voie gastrique, *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1932, 848.

Dufour (H.). — Fixation de la toxine sur les centres nerveux, *Société Médicale des Hôpitaux*, 3 mai 1907.

Dupérié. — Injection intra-péritonéale de sérum anti-diphtérique chez les enfants, *Gaz. Hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux*, n° 39, sept. 1924.

Ferré. — Diphtérie humaine et diphtérie avraire, *Archive clinique de Bordeaux*, juin 1897, 275.

— Id., *Association française pour l'avancement des Sciences*, 1899, 635.

— Id., *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1898, 401, 409, 433.

— Traitement des accidents paralytiques de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1903, 335.

Ferré, Mongour. — Traitement des paralysies diphtériques d'origine toxique par le sérum, *Annales de Méd. et de Chir. de Bordeaux*, 1898.

Ginestous. — Paralysie accommodative, sérothérapie, *Journal de Méd. de Bordeaux*, 1918, 234.

Guillain, Laroche. — Physiologie pathologique des paralysies diphtériques, *Société Médicale des Hôpitaux*, 1909, 441.

Labbé. — Six observations de paralysies diphtériques guéries par la sérothérapie, *Archives Méd. Enf.*, 1921, 612.

Lereboullet. — Sur la sérothérapie intensive, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 7 octobre 1922.

— Les paralysies diphtériques, *Progrès Médical*, 1922, 489.

Lereboullet, Gournay, Pierrot. — La conduite actuelle du traitement des angines et des paralysies diphtériques, *Journal Médical Français*, 1926, 393.

Lereboulet, Boulanger, Pilet, Lelong. — L'anatoxine dans la prophylaxie et le traitement de la diphtérie, *Presse Médicale*, 1924, 835.

Maingault. — Thèse de Paris, 1854.

Mandosse. — Sérothérapie des paralysies diphtériques de l'accommodation, Thèse, Bordeaux, 1911.

Martin (Louis). — 25 années de sérothérapie, *Gazette des Hôpitaux*, 1919, 976.

Marie (P.), Mathieu (R.). — Deux cas de paralysies diphtériques chez l'adulte présentant les caractères de paralysie par lésion médullaire, *Société Médicale des Hôpitaux*, 1921, 1907.

Marino et Maccio. — Paralisis diftérica tratada con la anatoxina de Ramon, *Revista Médecica del Uuruguay*, numéros 7, 8, 9, 1928, 169.

Mathieu (R.). — Les paralysies diphtériques, Thèse, Paris, 1922.

Mongour. — Des paralysies diphtériques dans leur rapport avec la sérothérapie, *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1900, 191, 277, 294.

Noblia. — Etudes sur la phylaxie, Thèse de Bordeaux, 1932.

— Phylaxie expérimentale, *Journal de Méd. de Bordeaux*, 1932, 842.

Ramon (G.). — Sur le mode d'action et sur la constitution de la toxine dipht., *Mém. Soc. de Biologie*, 1931, t. III, 613.

Renault (J.), Lévy (P.), Plichet (A.). — Traitement des paralysies diphtériques par les mélanges hyperneutralisés de toxine antitoxine. *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, 18 mars 1924, 160.

Renault (J.), Lévy iP.), Berthou (L.). — Id., *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, 16 décembre 1924.

Roux, Yersin. — Contribution à l'étude de la diphtérie, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, 1889, 1890.

Schmidt. — 1° Influence de quelques alcools, éthers, éthers-sels, sur la tox. dipht., *Mém. Soc. de Biologie*, 1931, t. III, 149.

— 2° Influence de quelques amines et amides aliphatiques

sur la tox. dipht., *Mém. Soc. de Biologie*, 1931, t. III, 536.

— 3° Influence de quelques dérivés du benzine, 1931, t. III, 537.

Teyssandier. — Recherches sur la valeur prophyl. et thérapeut. du sérum antidipht. vis-à-vis de l'infect. dipht. exper. chez le cobaye, Thèse, Bordeaux, 1934.

Walshe. — *Journ. Roy. Army. Med.* Corps. XXIII, 1919, 341.

Zoeler. — Les paralysies diphtériques, *Revue de Médecine de Paris*, 1923, 86, 157.

— Action curative de l'anatoxine, *Société de Biologie*, 14 juin 1924.

Imprimerie BRUSAU FRÈRES, 143, Rue d'Arès, Bordeaux